

**THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE
MIT NIEDRIG DOSIERTEM HEPARIN
NACH KAISERSCHNITT UNTER KONTROLLE DER
HYPERKOAGULABILITÄT IM WOCHENBETT
GEMESSEN AM PLASMASPIEGEL VON LÖSLICHEN
FIBRINMONOMERKOMPLEXEN**

– „Eine kontrollierte Studie“ –

Robert Glashauser

1979



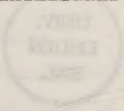
Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Zander

THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE

MIT NIEDRIG DOSIERTEM HEPARIN NACH KAISERSCHNITT
UNTER KONTROLLE DER HYPERKOAGULABILITÄT IM WOCHENBETT
GEMESSEN AM PLASMASPIEGEL VON LÖSLICHEN FIBRINMONOMERKOMPLEXEN
- "Eine kontrollierte Studie" -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Robert Glashauser
aus
München
- 1977 -

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Graeff
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 22.2.79



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
I. Hyperkoagulabilität unter der Geburt und post partum	1
II. Bedeutung thromboembolischer Ereignisse für die Geburtshilfe	2
B. Material und Methoden	4
I. Biometrische Planung und Auswertung der TE-Studie ^{x)} an unserem Hause	4
I.1 Formulierung der Fragestellung	4
I.2 Vergleichsgruppen	5
I.3 Vergleichbarkeit	5
I.4 Zuteilung	6
I.5 Klinischer Typ der Prüfung	6
I.6 Fallzahl	9
I.7 Erstellung des TE-Protokollbogens	9
II. Statistische Methoden	12
II.1 Auswertung des TE-Protokollbogens	12
a) Untersuchung der qualitativen Merkmale	12
b) Untersuchung der quantitativen Merkmale	13
II.2 Statistische Methoden bei der Untersuchung von LFMKmg % -Werten, Äthanoltestwerten und deren Zusammenhang im Wochenbett	13
III. Klinische Durchführung der Studie und Patientengut	15
III.1 Zuteilung	16
III.2 Blutentnahme	16
III.3 Heparin-Verabreichung	16
III.4 Kontrolle klinischer Thrombosezeichen	17
IV. Bearbeitung der Blutproben im Gerinnungslabor	18
IV.1 Hämatokritbestimmung	18
IV.2 Äthanoltest	18
IV.3 Fibrinogenbestimmung	18
IV.4 Anreicherung von Fibrinogen und seinen Derivaten durch Fällung mit β -Alanin	19
IV.5 Agarose-Gelfiltration	19
IV.6 Berechnung des relativen (Prozent des Gesamtfibrinogengehalts) und des absoluten Gehaltes an LFMK im Plasma	20

^{x)} Abkürzung: TE = Thromboembolie

	Seite
C. Ergebnisse	21
I. Klinische Ergebnisse	21
I.1 Beschreibung der Auswertungsergebnisse des TE-Protokollbogens	21
a) Beobachtungen	21
b) Postoperativ aufgetretene Komplikationen	22
II. Laborergebnisse	23
II.1 Verhalten der Absolutwerte von LFMK am OP, 2. postoperativen und 6. postoperativen Tag post sectionem	23
II.2 Verhalten von Äthanoltestwerten am OP, 2. und 6. post- operativen Tag post sectionem	25
II.3 Zusammenhang von LFMKmg%-Werten und Äthanoltestwerten	27
III. Analyse der Drop-Out-Gruppe	29
D. Diskussion	30
E. Zusammenfassung	34
F. Literatur	35

A. EINLEITUNG

I. Hyperkoagulabilität unter der Geburt und post partum

In der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett wird eine gesteigerte Gerinnungsbereitschaft beobachtet. Diese findet ihren Ausdruck im vermehrten Auftreten thromboembolischer Komplikationen, besonders während der Puerperalperiode, welche besonders in den ersten Tagen post partum von der Wiederanpassung des weiblichen Organismus an den nichtgraviden Zustand und dem Ingangkommen der Laktation bestimmt wird.

Wodurch ist nun die erhöhte Thromboembolierate bei Wöchnerinnen bedingt? Dies wird deutlicher, wenn man das Auftreten und den Plasmaspiegel von thrombininduzierten Umsatzprodukten des Fibrinogens betrachtet. Diese Umsatzprodukte bezeichnet man als lösliche Fibrinmonomerkomplexe (LFMK). Ihr Nachweis kann heute als direkteste und quantitativ genaueste Methode zur Bestimmung einer gesteigerten Gerinnungsbereitschaft oder Hyperkoagulabilität betrachtet werden.

Während des Wochenbetts wurden LFMK vermehrt im Plasma nachgewiesen (24). Diese ausgeprägte Zunahme der LFMK erklärt recht deutlich die Hyperkoagulabilität post partum und die Labilität des puerperalen Gerinnungssystems. Graeff et al. konnten 1975 nachweisen, daß allein während der ersten 6 Tage post partum 6 % des gesamten Fibrinogens als lösliche Fibrinmonomerkomplexe zirkulieren, hingegen nur noch 3 % nach etwa drei Monaten nachgewiesen werden konnten (21). Die Wirkung des Geburtsvorgangs auf das Gerinnungssystem, ist in vieler Hinsicht der Hyperkoagulabilität post operationem ähnlich. In diesem Zusammenhang ist auch die Gemeinsamkeit zu verstehen, daß sich sowohl nach größeren Operationen in der Chirurgie, als auch post partum gehäuft am zweiten oder dritten Tag thromboembolische Ereignisse manifestieren (Friend und Kakkar 1972). Das sekundäre Anwachsen des Fibrinogenspiegels in den ersten zwei Wochen nach der Entbindung, aber auch post sectionem, ist vom Anstieg des Faktors VIII und von vermehrter Thrombozytenadhäsivität begleitet (5). Schließlich sollte man auch die Thromboplastineinschwemmung sub partu und das Weiterbestehen von gestationsbedingten Gefäßwandschäden als thrombosefördernde Faktoren im Wochenbett nicht außer Acht lassen.

Der überwiegende Anteil venöser Thrombosen im Wochenbett manifestiert sich in den unteren Extremitäten, was einerseits durch die besonderen hämodynamischen Verhältnisse des venösen Rückflusses dieser Körperregion, andererseits bei Bettruhe durch die weitgehende Immobilisierung zu erklären ist. Letztere ist nach Kaiserschnitt am ausgeprägtesten (49).

II. Bedeutung thromboembolischer Ereignisse für die Geburtshilfe

Das Ausmaß und die Problematik thromboembolischer Ereignisse in der Geburtshilfe wird verständlicher, wenn man sich Folgendes vor Augen führt: So war z.B. die Letalität der Lungenembolie in graviditate als Folge einer Thrombosemanifestation noch vor Einführung der Antikoagulantientherapie in der Geburtshilfe erschreckend hoch (ca. bei 16 %) - (Ludwig (36)). Doch auch nach jahrzehntelanger Anwendung der erfolgreichen Antikoagulantientherapie im Bereich der Geburtshilfe ist die Häufigkeit und die Folge von TE-Komplikationen in Schwangerschaft und Wochenbett noch so hoch, daß diesem aktuellen Problem nur durch die baldige Einführung einer gezielten TE-Prophylaxe begegnet werden kann. So zeigen z.B. die Ergebnisse der Hamburger Landesstatistik für den Zeitraum 1968 bis 1972, daß die Embolie an erster Stelle der Hauptursachen für die mütterlichen Todesfälle im Rahmen der Geburtshilfe steht. So waren von 70 mütterlichen Todesfällen im Zeitraum 1968 bis 1972 allein zehn durch Embolien verursacht (8).

Die Häufigkeit von TE-Ereignissen bei verschiedenen Arten der Entbindung wird bis heute in der medizinischen Fachliteratur unterschiedlich beurteilt. So postulierte Stamm noch 1964, daß nach Kaiserschnitt 40 mal häufiger ein TE-Ereignis beobachtet werden könne, als nach Spontangeburt (44).

Auch John Bonnar konnte nach Sectio ein erhöhtes TE-Risiko nachweisen. Das Risiko nach Sectio eine Lungenembolie zu bekommen, war bei seinen Versuchsreihen 6 mal so groß, als nach erfolgter vaginaler Entbindung (5). Dem stehen folgende Untersuchungen gegenüber:

1. Bei den an der I. Frauenklinik der Universität München im Zeitraum von 1970 bis 1974 vorgenommenen Entbindungen zeigte sich, daß die TE-Rate bei Spontangeburt, vaginalen operativen Entbindungen und bei Sectiones gleich war.
2. Auch Kakkar und Friend machten 1972 die Beobachtung, daß tiefe Beinvenenthrombosen nach Entbindung durch Sectio nicht häufiger auftraten als nach Spontangeburt.

Diese veränderte Einschätzung der Untersuchungen jüngerer Datums, ist durchaus mit einer deutlichen Verminderung der TE-Frequenz post sectionem in den letzten Jahren erklärbar. Intraoperativ ausreichend gegebener Volumenersatz und Zufuhr von Volumen und Wasser im Wochenbett sowie Mobilisierung, sind Maßnahmen, die die Gefährlichkeit der Gerinnungsbereitschaft post sectionem erfolgreich vermindern.

Dies alles sollte aber nicht über die Notwendigkeit einer gezielten TE-Prophylaxe bei Kaiserschnitt-Entbindungen auch im Jahre 1976 hinwegtäuschen. Vor allem müßte man sich hier die stetige Zunahme der Schnittentbindungen in den letzten Jahren verdeutlichen. Allein in Raum Hamburg wurden im Zeitraum 1968 bis 1972 von 114 411 erfaßten Geburten, 14,9 % per sectionem durchgeführt. Obwohl die Gefahren dieser Operation in den letzten Jahren entscheidend gemindert wurden, konnte die Hamburger Landesstatistik für den Zeitraum 1968 bis 1972 eine Sterblichkeit nach diesem Eingriff von 3,1 ‰ ermitteln. So waren immerhin noch von 19 mütterlichen Todesfällen nach Schnittentbindungen in dem vorstehend genannten Zeitraum, 3 Todesfälle durch TE-Ereignisse intra- und postoperativ verursacht (8).

Der fast schon routinemäßige Gebrauch von niedrig dosiertem Heparin in einzelnen chirurgischen Zentren Großbritanniens (33) einerseits, und die Notwendigkeit einer sinnvollen Thromboembolieprophylaxe im Wochenbett, vor allem nach Kaiserschnitt andererseits, erklären, daß an unserem Hause im Jahre 1975 der Entschluß gefaßt wurde, die Beeinflussung der Hyperkoagulabilität nach Kaiserschnitt durch niedrig dosiertes Heparin zu untersuchen.

Da der ¹²⁵J-Fibrinogentest als diagnostisches Verfahren zur Erkennung von venösen Thrombosen während der Schwangerschaft und bei stillenden Müttern im Wochenbett wegen der Strahlungsgefährdung nicht zu akzeptieren ist, wurde nach anderen diagnostischen Verfahren zur Erkennung und quantitativen Erfassung hyperkoagulabler Zustände im Wochenbett gesucht.

Die Methode der Gelfiltration nach Fletcher (11), welche an unserem Hause wesentlich weiterentwickelt wurde, bot die Möglichkeit, zuverlässige Aussagen bezüglich der Hyperkoagulabilität nach Kaiserschnitt bei Gabe von niedrig dosiertem Heparin im Wochenbett, zu machen. Nach Anreicherung des Fibrinogens und der löslichen Fibrinmonomerkomplexe (siehe nachstehend) mittels Plasmafällung durch β_2 -Globulin und nachfolgender Gelfiltration ist eine Trennung der LFK vom Fibrinogen zu erreichen und damit eine quantitative Bestimmung des LFK-Gehalts im Plasma möglich (12). Dieses Verfahren wurde bereits erfolgreich bei der Bestimmung des LFK-Gehalts von Plasmen an unserem Hause angewandt, die nach Geburt und im Wochenbett gewonnen worden waren (21).

B. MATERIAL UND METHODEN

I. Biometrische Planung und Auswertung der TE-Studie an unserem Hause

Die klinische Durchführung der TE-Studie warf von Anfang an, wie die meisten prospektiven Studien, zahlreiche praktische Schwierigkeiten auf. Dies wird allein aus der Notwendigkeit zur Kooperation zwischen den drei klinischen Bereichen: Kreißsaal, Gerinnungslabor und Wöchnerinnenstation ersichtlich. Die Erarbeitung eines genauen biometrischen Versuchsplanes zum Nachweis der Wirkung von prophylaktisch verabreichten Heparin, zumal auf einer so komplizierten experimentellen Basis, war daher unumgänglich.

I.1 Formulierung der Fragestellung

Zunächst versuchten wir folgende Fragestellungen der geplanten TE-Studie exakt zu formulieren und einzugrenzen:

- a) Wie verhält sich die Hyperkoagulabilität während des Kaiserschnitts und im Wochenbett?
- b) Läßt sich dieses Verhalten durch Gabe von niedrig dosiertem Heparin verändern?
- c) Welche Unterschiede bestehen bei Gabe von niedrig dosiertem Heparin in Bezug auf Fibrinogenwerte ($\text{mg\%}$) und LFTK($\text{mg\%}$)-Werten zu den Patientinnen, denen bei der Sectio kein Heparin verabreicht wurde?
- d) Wie verhalten sich die Absolutwerte von LFTK($\text{mg\%}$) bei Heparin- und Kontrollgruppe?
- e) Wie verhalten sich die Äthanoltestwerte bei den Sectio-Patientinnen der TE-Studie während der Operation und bis zum 6. Tag postoperativ?
- f) Ist ein Zusammenhang von Äthanoltestwerten und den LFTK($\text{mg\%}$)-Werten festzustellen (Überprüfung der klinischen Brauchbarkeit des Äthanoltestes)?
- g) Wie sind die Nebenwirkungen des niedrig dosierten Heparins als TE-Prophylaktikum einzuschätzen (Unterschiede zwischen Heparin- und Kontrollgruppe in Bezug auf postoperativen Verlauf und klinischen Thrombosezeichen)?
- h) Welche Schwierigkeiten entstehen bei der Durchführung einer prospektiven Studie, wie der TE-Studie, und welche Folgerungen ergeben sich daraus für die Planung weiterer Studien?

Diese Formulierung von mehr oder weniger, als präzise Hypothesen festlegbare Ziele, die getestet werden sollten, mußte mit der Ermittlung möglichst

zahlreicher Merkmale vorhanden sein, kann nur hierdurch war die Gewinnung eventuell neuer Hypothesen zu erreichen.

Die hier vorliegende Arbeit ist die Beantwortung der Fragestellungen d)-h) zum Inhalt.

Aus diesen Fragestellungen ergab sich natürlich die Festlegung der Vergleichsgruppen, die erste Definition der Probanden, die in die TE-Studie aufgenommen werden sollten und die ungefähre Bestimmung der Merkmale, die sich wohl am besten auf einen zu entwickelnden Protokollbogen erheben ließen.

1.2 Vergleichsgruppen

Einer Gruppe, an der die Heparin-Prophylaxe erprobt werden sollte, wurde eine Kontrollgruppe von Sectiopatientinnen gegenübergestellt, die sich nur durch die fehlende Heparin-Verabreichung von der Heparin-Gruppe unterscheiden sollte. Auf die Verabreichung eines Placebos wurde in der Kontrollgruppe aus Gründen der Belastbarkeit, sowohl der Patientinnen als auch des Personals, verzichtet.

Einer dritten Gruppe wurden Sectiopatientinnen zugeordnet, die aufgrund eines speziell für die Gabe von Heparin entwickelten Katalogs von Kontraindikationen nicht den anderen beiden Gruppen zugeteilt werden konnten. In diese Kontraindikationsgruppe gingen natürlich auch Sectiopatientinnen ein, deren operative Belastbarkeit durch andere allgemeine Krankheiten (z.B. Aorteninsuffizienz) herabgesetzt war. Die Beschränkung der TE-Studie auf Sectiopatientinnen, hatte zur Folge, daß die Aussagen der Studie sich nur für Sectiopatientinnen verallgemeinern lassen.

1.3 Vergleichbarkeit

Ein korrekter Vergleich zwischen Heparin- und Kontrollgruppe war nur gewährleistet, wenn die Vergleichsgruppen sich nur in Bezug auf die Heparin-Verabreichung unterschieden. Dies konnte erreicht werden durch die Herstellung von Struktur- und Beobachtungsähnlichkeit. Wir bedienten uns der Methoden der Zufallszuteilung und der Block- oder Schichtenbildung, um innerhalb der TE-Studie diese Vergleichbarkeit zu erlangen.

Um alle denkbaren unbekannten Einflüsse gleichmäßig auf die Beobachtungsgruppen zu verteilen, suchten wir nach einem Zuordnungsverfahren, das auch eine Schichtenbildung ermöglichte.

Bei den Sectiopatientinnen ist neben Übergewicht, das Alter wohl als wichtigstes Thromboserisiko zu betrachten. Wir nahmen daher eine Altersschichtung vor, und zwar in folgender Weise: Zunächst wurde die Altersverteilung der

Sectiopatientinnen des Jahres 1974 festgestellt, anhand dieser Unterlagen dann ein Medianwert errechnet und zwei Gruppen gebildet. Der Altersmedian lag bei 29 Jahren.

I.4 Zuteilung

Die Zuteilung innerhalb dieser beiden Gruppen (ab vollendetem 29. Lebensjahr ältere Gruppe / Rest jüngere Gruppe) erfolgte anhand des Zuordnungsverfahrens nach BILLEWICZ und DEELEY (3, 7).

Von Billewicz und Deeley wurde ein schichtweiser Zuordnungsmodus angegeben, der die Vorteile der Alternierung mit denen der strikten Befolgung des Zufallsprinzips bei Anwendung von Zufallszahlen verbindet. Das Prinzip der "matched pairs" wird dabei gleichzeitig befolgt, wobei in einander entsprechenden Schichten die Zuordnung paarweise vorgenommen wird. Der erste Patient, der solch einem Paar zugehört, wird nach Zufallszahlen einer Reihe zugeteilt. Hiermit ist automatisch die Zugehörigkeit des zweiten Paarlings zur anderen Reihe bestimmt. Die Besetzung einer Schicht in beiden Reihen ist bei gerader Zahl der Patienten, die der Schicht angehören, gleich, wobei sie bei ungerader Anzahl höchstens um 1 differiert. Die unpaarigen Fälle sind hier zufällig auf die Schichten verteilt. Dieser Zuordnungsmodus stellte uns zwar vor etwas kompliziertere und aufwendigere Aufgaben als die alternierende Zuordnung; doch die Objektivität der Zuordnung ist unter Umständen besser gewährleistet, da die Zuordnung eines Paares jeweils nicht vorausgesagt werden kann (siehe Abbildung 1 a und 1 b).

I.5 Klinischer Typ der Prüfung

Die TE-Studie wurde am Hause als einfacher Blindversuch durchgeführt. Das heißt, den Sectiopatientinnen war nicht bekannt, ob sie Heparin verabreicht bekamen oder nicht. Auch den Mitarbeitern des Gerinnungslabors war die Zuteilung der Sectiopatientinnen in Heparin- oder Kontrollgruppe unbekannt. Dadurch wurden einerseits die subjektiven Einflüsse seitens der Patientinnen eliminiert, andererseits die Erwartungshaltung für bestimmte Ergebniswerte der Mitarbeiter des Gerinnungslabors ausgeschaltet. Letzteres wurde durch die Erstellung eines TE-Protokollbogens ermöglicht, dessen Durchschlag keinerlei Angaben bezüglich der Gruppenzuteilung enthielt.

Retrospektive Studien an Kliniken sind oft durch lückenhaftes Informationsmaterial in ihrer Aussagekraft beeinträchtigt. Die Durchführung der TE-Studie als "Prospektive Studie" hingegen ermöglichte neben den Vorteilen der Zufallszuteilung, die genaue Erhebung und exakte Definition der im Rahmen der Heparinprophylaxe zu beobachtenden Merkmale.

ÜBER 29 JAHRE

Gruppeneinteilung der Sectio-Fälle ohne Kontraindikationen
mit (m) / ohne (o) Heparin

	Gruppe	Patientenr.		Gruppe	Patientenr.
1	m		31	m	
2	o		32	o	
3	o		33	m	
4	m		34	o	
5	o		35	m	
6	m		36	o	
7	m		37	m	
8	o		38	o	
9	m		39	o	
10	o		40	m	
11	m		41	m	
12	o		42	o	
13	o		43	m	
14	m		44	o	
15	o		45	m	
16	m		46	o	
17	o		47	o	
18	m		48	m	
19	m		49	m	
20	o		50	o	
21	m		51	o	
22	o		52	m	
23	m		53	m	
24	o		54	o	
25	m		55	m	
26	o		56	o	
27	m		57	m	
28	o		58	o	
29	m		59	o	
30	o		60	m	

Abbildung 1 a

Zuteilungsbogen der TE-Studie

nach dem Zuordnungsverfahren von Billewicz und Deeley entworfen

UNTER 29 JAHRE

Gruppenzuteilung der Sectio-Fälle ohne Kontraindikationen
mit (m) / ohne (o) Heparin

	Gruppe	Patientennr.		Gruppe	Patientennr.
1	m		31	m	
2	o		32	o	
3	o		33	m	
4	m		34	o	
5	o		35	m	
6	m		36	o	
7	m		37	m	
8	o		38	o	
9	m		39	o	
10	o		40	m	
11	m		41	m	
12	o		42	o	
13	o		43	m	
14	m		44	o	
15	o		45	m	
16	m		46	o	
17	o		47	o	
18	m		48	m	
19	m		49	m	
20	o		50	o	
21	m		51	o	
22	o		52	m	
23	m		53	m	
24	o		54	o	
25	m		55	m	
26	o		56	o	
27	m		57	m	
28	o		58	o	
29	m		59	o	
30	o		60	m	

Abbildung 1 b

Zuteilungsbogen der TE-Studie

nach dem Zuordnungsverfahren von Billewicz und Deeley entworfen

I.6 Fallzahl

Die Fallzahl wurde in der TE-Studie auf 60 Patientinnen festgelegt. Mit der Untersuchung von 60 Blutproben pro Woche war die Kapazität des Gerinnungslabors voll ausgeschöpft. Dies liegt bei der erwarteten Sectiofrequenz an unserer Klinik nahe, daß bei einer etwas höheren TE-Rate ein größerer Teil der Blutproben über einen längeren Zeitraum tiefgefroren aufbewahrt hätte werden müssen. Auch wäre die Genauigkeit der Meßergebnisse beeinträchtigt. Andererseits wurde durch die vorgenommene Limitierung der Fallzahl auf 60 Patientinnen der zusätzlichen Belastung des Klinikpersonals, die bei der Durchführung der TE-Studie entstand, Rechnung getragen.

I.7 Erstellung des TE-Protokollbogens

Einer der wichtigsten Schritte in der Vorbereitung der TE-Studie war die Erstellung des TE-Protokollbogens. Hiermit gelang es, alle wesentlichen, im Rahmen der Thromboembolie-Prophylaxe mit niedrig dosiertem Heparin zu beobachtenden Merkmale für jede Patientin der drei Gruppen genormt festzuhalten. Die Aufzählung der wichtigsten Kontraindikationen ermöglichten dem Arzt schnell die Gruppenzuteilung der Sectiopatientinnen, welche ebenfalls auf dem Bogen festgehalten wurde. Alle weiteren Informationen, die man über die Sectiopatientinnen sammeln wollte, wurden in folgende Merkmalsfelder eingeteilt: 1. Thromboembolische Ereignisse in der Anamnese. 2. Verlauf der jetzigen Gravidität. 3. Postoperative Komplikationen. 4. Nebenwirkung der prophylaktisch verabreichten Heparindosen. 5. Kontrolle von Thrombosezeichen im Wochenbett.

Durch die Aufnahme des Dosierungsschemas und Therapieplans in den TE-Protokollbogen wurden schließlich die zu beobachtenden Merkmale vervollständigt (siehe Abbildung 2 a und 2b).

Der TE-Protokollbogen war so gestaltet, daß die Informationsübernahme auf maschinenlesbare Datenträger mittels Lochkarten erleichtert war. Die Qualität des TE-Protokollbogens, in den ein Großteil der biometrischen Planung einging, wurde durch einen Probelauf, an dem sieben Patientinnen teilnahmen, getestet. Die beschriebene biometrische Planung und abschließende statistische Berechnung des Informationsmaterials der TE-Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik an der Ludwig-Maximilians-Universität.

THROMBOEMBOLIESTUDIE MIT NIEDRIG DOSIERTEM HEPARIN

4 1

Name: _____ Vorname: _____ 'Geb.-Datum: _____
 Geburten-Nr. 2 6 Gewicht in kg 7 9 Größe in cm 10 12

Alter: 13 14

GRUPPENZUGEHÖRIGKEIT: ☐ 15 Heparin-Gr. = 1 Kontroll-Gr. = 2
☐ 15 Kontraindikat.Gr. = 3

KONTRAINDIKATIONEN:

Vorz.Plac.Lösung: ☐ 16 Dead-Fetus-Syndr.: ☐ 17 Eklampsie: ☐ 18
 Thrombocyten <90 000 ☐ 19 PTT verlängert ☐ 20 Trombemb.Ereign.: ☐ 21
 Plac.praevia (marg. partialis, totalis;) ☐ 22 Blutung vor Sectio Beginn ☐ 23 Häm.Diathese in Fam. u./o. Eigenanamnese ☐ 24

ANAMNESE:

Varikosis: ☐ 25 Oberfl.Beinvenen Thrombose: ☐ 26 Tiefe Beinvenen Thrombose: ☐ 27

JETZIGE GRAVIDITÄT:

Varikosis: ☐ 28 Oberfl.Beinvenen Thrombose: ☐ 29 Tiefe Beinvenen Thrombose: ☐ 30

THERAPIE-PLAN:

	DATUM	LFMK-WERTE			INJEKT. ZEIT	UNTERSCHR.
Op. - Tag	 31 36	 LFMK %	 LFMK mg%	 FIBRINOGEN	7 ⁰⁰ 19 ⁰⁰	
1. postop. Tag		 37 HK 38			7 ⁰⁰ 19 ⁰⁰	
2. postop. Tag		 LFMK %	 LFMK mg%	 FIBRINOGEN	7 ⁰⁰ 19 ⁰⁰	
3. postop. Tag		 39 HK 40			7 ⁰⁰ 19 ⁰⁰	
4. postop. Tag					7 ⁰⁰ 19 ⁰⁰	
5. postop. Tag					7 ⁰⁰ 19 ⁰⁰	
6. postop. Tag		 LFMK %	 LFMK mg%	 FIBRINOGEN	7 ⁰⁰ 19 ⁰⁰	
7. postop. Tag					7 ⁰⁰ 19 ⁰⁰	

Abbildung 2 a
 Vorderseite des TE-Protokollbogens

THROMBOSEZEICHEN:

OBERFLÄCHLICHE BEINVENENTHROMBOSE:

Rötung ☐₄₁ Schmerzhafter Venenstrang ☐₄₂

TIEFE BEINVENENTHROMBOSE:

Spannungsgefühl ☐₄₃ Knöchelödem ☐₄₄ Spontan.Beinschm. ☐₄₅
 Beinschm.b.Palpation ☐₄₆ Intrafasc.Wadenödem ☐₄₇
 Therapie eingeleitet ☐₄₈ Phlebographie ☐₄₉

LUNGENEMBOLIE:

Klin. Diagnose ☐₅₀ Therapie eingeleitet ☐₅₁ Autopsie ☐₅₂

POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN:

2 Tage Temp. $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. ☐₅₃ Lochialstau ☐₅₄ Secundärh.Wundgeb. ☐₅₅
 Uterus-Nahtdehnsz. ☐₅₆ Parametr.Infiltrat ☐₅₇ Subileus/Ileus ☐₅₈
 Peritonitis ☐₅₉ Abszess ☐₆₀ Wundhämatom ☐₆₁
 Thrombophlebitis ☐₆₂ Infarktpneumonie ☐₆₃ Temp.a.and.Ursach. ☐₆₄
 Antibiot.Behandlung ☐₆₅ Relaparotomie ☐₆₆ Exitus ☐₆₇

NEBENWIRKUNGEN:

Intraop.Blutung ☐₆₈ Postop. Blutung ☐₆₉ Vorbestehende Anämie, Hb $< 10\text{mg\%}$ ☐₇₀
 Allergie ☐₇₁ Anzahl d. Transfusionen 72 ☐ ☐ ₇₃

HEPARIN - PROPHYLAXE abgebrochen ☐₇₄

DOSIERUNGS - SCHEMA:

Bei Sectio-Beginn werden 500 E = 0,1 ml Liquemin i.v. verabreicht.
 Bei Sectio-Ende werden 9 500 E = 1,9 ml Liquemin in 1 000 ml Lösung gegeben und in einer Dosierung von 40 ml/Stunde solange infundiert, bis nach mindestens 12 Stunden auf Station der erste "7 Uhr bzw. 19 Uhr Termin" erreicht ist. An den folgenden Tagen werden 5 000 E CALCIPARIN = 0,2 ml jeweils um 7 Uhr und 19 Uhr subcutan injiziert.

II. Statistische Methoden

II.1 Auswertung des TE-Protokollbogens

a) Untersuchung der qualitativen Merkmale

Für jedes qualitative Merkmal wurde eine Kontingenztafelerstellt, unter welcher man die tabellenartige Zusammenstellung der in den verschiedenen Beobachtungsgruppen ermittelten absoluten Häufigkeiten versteht. In unserem Fall war die Verwendung der klassischen Vierfeldertafel angebracht, bestehend nur aus zwei Zeilen (für die Heparin- und Kontrollgruppe) und zwei Spalten (für die beiden Alternativformen eines Ereignisses). Da bei allen Kontingenztafeln Erwartungswerte gleich oder kleiner 5 vorhanden waren und es sich um relativ kleine Beobachtungsgruppen handelte, war eine Analyse lediglich mit Hilfe der 2-J-Informationsstatistik nach Kullback (41) möglich. Die Informationsstatistik fußt auf dem von Kullback und Leiblen als Gradmesser der Divergenz zwischen zwei Grundgesamtheiten geschaffenen Informationsmaß.

Die Berechnung der Informationsstatistik 2 J erfolgt nach:

$$2 J = \left(\sum_{i=1}^r \cdot \sum_{j=1}^c 2n_{ji} \ln n_{ij} + 2 n \ln n \right) - \left(\sum_{i=1}^r 2n_{i1} \ln n_j + \sum_{j=1}^c 2 n_j \ln n_j \right)$$

$$\text{vereinfacht: } 2 J = (\text{Summe J}) - (\text{Summe JJ})$$

Ableitung der Formel, sowie statistische Problematik, siehe Kullback (1959).

Die Merkmale "Wundhämatom" und "intraoperative Blutungen" wurden näher mittels des exakten Fischartests untersucht. Da die Häufigkeiten bei "Wundhämatomen" und "intraoperativen Blutungen" innerhalb der Vierfeldertafel extrem voneinander abweichen, wurde zweckmäßigerweise das genaue Verfahren

von R.A. Fischer zur Prüfung von Häufigkeiten in einer Vierfeldertafel angewandt. Das wesentliche dieses Verfahrens besteht darin, daß die Gesamtwahrscheinlichkeit für das Auftreten einer vorliegenden Häufigkeitstafel aus den Einzelwahrscheinlichkeiten der beobachteten Häufigkeitskonstellation und der noch extremen Häufigkeitskonstellation durch Addition bestimmt wird. Die Gesamtwahrscheinlichkeit "P", für das Eintreffen einer bestimmten Häufigkeitskonstellation einer Vierfeldertafel, berechnet sich nach :

$$P = \frac{(a+c)! (b+d)! (a+b)! (c+d)!}{N!} \cdot \left[\frac{1}{a! b! c! d!} + \dots \right]$$

b) Untersuchung der quantitativen Merkmale

Die statistische Auswertung des Therapieplans (beinhaltet die quantitativen Merkmale des TE-Protokollbogens) erfolgte mittels t-Test nach Student für unabhängige Beobachtungen (Vergleich der Mittelwertsunterschiede zwischen Heparin- und Kontrollgruppe).

II.2 Statistische Methoden bei der Untersuchung von LFMKmg%-Werten, Äthanoltestwerten und deren Zusammenhang im Wochenbett

Die statistische Auswertung dieser Untersuchungsergebnisse erfolgte:

a) mittels t-Test nach Student für unabhängige (Vergleich zwischen Heparin- und Kontrollgruppe) bzw. für abhängige Beobachtungen (LFMKmg%-Werten und Äthanoltestwerten zu verschiedenen Zeitpunkten). Folgender Vorbehalt bei der Berechnung und statistischen Auswertung des Äthanoltestes sei an dieser Stelle angebracht:

Mathematische Gesetzmäßigkeiten gelten streng genommen exakt nur für den Fall gleicher "Klassenbreiten"; also für den Fall, daß zwischen den einzelnen Bewertungsstufen des Äthanoltestes, z.B. zwischen + und ++ quantitativ die gleiche Spanne liegt, wie zwischen ++ und +++etc.

Dies kann bei nicht quantitativen Variablen nur annähernd gewährleistet sein, zumal, wenn sie subjektiven Einflüssen unterliegen. Zumindest wurde der Test durch immer den selben Untersucher bewertet. Bei der Berechnung setzte man für negativ 0, für + 1, für ++ 2 und für +++ 3 ein.

b) mittels des Korrelationskoeffizienten nach Sachs (41).

Mit dem Schnelltest nach David et al. konnte die Voraussetzung für die Anwendung von t-Testen und Korrelationsberechnungen, nämlich das Vorliegen

normalverteilter Stichproben, nachgewiesen werden. Die Hypothesen wurden allgemein formuliert, z.B.

Nullhypothese: Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LFTKmg%-Werten des Operationstages und LFTKmg%-Werten des 2. postop. Tages.

Alternativhypothese: Es bestehen statistisch signifikante Unterschiede. Ein Ergebnis wurde dann als statistisch signifikant bezeichnet, wenn es sich auf dem 5%-Irrtumsniveau sichern ließ.

Die Berechnungen wurden nach den nachstehend angegebenen Formeln mit einem Elektronischen Taschenrechner (Modell: SERD, Düsseldorf(S)) durchgeführt. Folgende Formeln wurden bei der Berechnung verwendet:

1. t-Test für unabhängige Beobachtungen

$$t = \frac{\bar{d}}{\sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n d_j^2 - n \cdot \bar{d}^2}{n(n-1)}}}$$

$\bar{d}$ = Mittelwert der Differenzen
 n = Anzahl der Meßwerte
 $\sum_{j=1}^n d_j^2$ = Summe der quadrierten Differenzen

2. t-Test für abhängige Beobachtungen

$$t = \frac{\bar{d}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$\bar{d}$ = Mittelwert der Differenzen
 n_1 = Anzahl der Meßwerte der 1. Gruppe
 n_2 = Anzahl der Meßwerte der 2. Gruppe
 s_1^2 = Varianz der 1. Meßwertreihe
 s_2^2 = Varianz der 2. Meßwertreihe

3. Korrelationskoeffizient

$$r = \frac{\sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})(y_j - \bar{y})}{(n-1) s_x \cdot s_y}$$

$(x_j - \bar{x})$ = Abweichung jedes X-Wertes von seinem Mittelwert
 $(y_j - \bar{y})$ = Abweichung jedes Y-Wertes von seinem Mittelwert
 n = Anzahl der Meßwertpaare
 s_x = Standardabweichung der X-Werte
 s_y = Standardabweichung der Y-Werte

III. Klinische Durchführung der Studie und Patientengut

Die TE-Studie wurde vom 1. 11. 1975 bis 31. 3. 1976 an der I. Frauenklinik der Universität München durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden an unserem Hause 107 Kaiserschnitte vorgenommen. 18 Patientinnen blieben wegen folgender Kontraindikationen, die der vorstehend erwähnte TE-Protokollbogen als Kriterien für die Gruppenzuordnung der Patientinnen enthielt, von der Studie ausgeschlossen.

KONTRAINDIKATIONEN:

- VORZEITIGE PLAZENTALÖSUNG
DEAD-FETUS-SYNDROM
- EKLAMPSIE
- THROMBOZYTOPENIE (< 90000)
- PTT VERLÄNGERT
- THROMBOEMBOLISCHES EREIGNIS IN
SCHWANGERSCHAFT UND ANAMNESE
- PLAZENTA PRAEVIA
- BLUTUNG VOR OP-BEGINN
- HÄMORRHAGISCHE DIATHESE IN
FAMILIEN-U./O. EIGENANAMNESE

Weitere 8 Patientinnen waren wegen folgender Kontraindikationen für die Studie nicht geeignet:

- DIABETES
- AORTENINSUFFIZIENZ
- M. SLEEHAN
- RH - UNVERTRÄGLICHKEIT
- RESECTIO bzw. RE-RE-SECTIO

Desweiteren mußten 21 Patientinnen von der Studie wegen unzureichender Zuordnung ausgeschlossen werden.

60 Patientinnen kamen in die Studie und wurden, wie vorher beschrieben, zufällig der Versuchsgruppe bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet.

III.1 Zuteilung

Die Zuteilung der Sectiopatientinnen, sowohl zu den beiden Altersgruppen (über und unter 29 Jahre), als auch die zufällige Zuteilung innerhalb dieser Gruppen, erfolgte anhand eines Schemas (siehe Abb. 1), das in dem Thromboembolieordner enthalten war, durch den KreiBsaal-Assistenten bzw. den diensthabenden Oberarzt bei Privatsectiones. Der Thromboembolieordner lag im allgemeinen KreiBsaal auf. Danach wurde für jede Sectiopatientin ein vorgedruckter Protokollbogen ausgefüllt. Ein Durchschlag dieses Protokollbogens wurde zusammen mit der ersten Blutentnahme noch während der Operation dem Gerinnungslabor zur Bearbeitung überbracht.

III.2 Blutentnahme

Nach Indikationsstellung zur Sectio wurden vom KreiBsaal-Assistenten den 60 Patientinnen der Kontroll- und Heparin-Gruppe 9ml Blut in 1ml Antikoagulantienlösung (Citrat, Trasylol, EDTA) abgenommen. Weitere Blutentnahmen erfolgten bei diesen 60 Patientinnen jeweils am Morgen des 2. und 6. Tages post sectionem durch die Mitarbeiter des Gerinnungslabors.

Die Blutentnahmen (je 9ml) erfolgten unter leichter, gleichmäßiger Aspiration mittels Einmalkanülen (0,80x32 mm) und 10ml Einmalspritzen. In den Spritzen war 1ml Antikoagulanslösung, pH 7,5 (0,13 M Trinatriumcitrat, 0,06 M TES, 0,05 M EDTA, 1000 KIE Trasylol/ml) vorgelegt.

III.3 Heparin-Verabreichung

29 Patientinnen wurden der Heparin-Gruppe zugeordnet. Diesen injizierte der Anästhesist präoperativ nach Narkosebeginn initial eine Heparin-Dosis intravenös von (0,1 ml "Liquemin 5000" = 500 E). Der KreiBsaal-Assistent richtete während der Operation einen "Liquemin"-Tropf her (1000 ml NaCl und 1,9 ml "Liquemin 5000" = 9500 E), der nach SECTIO-Ende in einer Dosierung von 40 ml = 420 E Heparin pro Stunde, solange infundiert wurde, bis nach mindestens 12 Stunden auf Station der erste "7 Uhr bzw. 19 Uhr-Termin" erreicht war. An den folgenden Tagen wurden 5000 E "Calciparin" = 0,2 ml jeweils um 7⁰⁰ Uhr und um 19⁰⁰ Uhr durch die Stationschwester subcutan injiziert und auf dem Thromboemboliebogen dokumentiert, der mit der Patientin aus dem KreiBsaal auf die Station kam und zusammen mit der Kurve jederzeit überprüfbar am Bett der Patientin aufbewahrt wurde. Die Injektion erfolgte mit der Originalspritze oder einer Tuberkulinspritze. Zur Anwendung kam "Calciparin" (1 Ampulle enthält in 0,8 ml 20000 E). Abwechslungs-

weise in die rechte und die linke Bauchhaut wurde die Injektion mit einer 16-er Nadel durchgeführt, wobei Ein- und Ausstich senkrecht erfolgte.

Am Ende des 7. postoperativen Tages wurde die Thromboembolieprophylaxe beendet. Traten intraoperative oder postoperative Blutungen auf, wurde sofort die Thrombinzeit kontrolliert. Daraufhin injizierte man 3 ml "Protamin-Roche 1000" intravenös und die Antikoagulation mit Heparin wurde eingestellt.

31 Patientinnen der Kontrollgruppe erhielten bei Operationsende analog 1000 ml Kochsalzlösung ohne Heparin. Auf die subcutane Verabreichung eines Placebos wurde verzichtet.

III.4 Kontrolle klinischer Thrombosezeichen

Täglich wurden die Beine der Patientinnen auf klinische Thrombosezeichen kontrolliert. Die Untersuchung erfolgte nach dem Diagnoseschema, das Prof. Hans Ludwig an unserem Hause entwickelte (37). Charakteristische Merkmale, wie Rötung und schmerzhafter Venenstrang bei oberflächlicher Beinvenenthrombose konnten bei Beobachtung, ebenso wie Spannungsgefühl, bei Palpation auftretende Beinschmerzen, Knöchelödem, spontane Beinschmerzen und intrafasziale Wadenödeme als Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose in dem TE-Protokollbogen jeder Patientin vermerkt werden. Auch die möglicherweise auftretende klinische Diagnose einer Lungenembolie in diesem Rahmen und die hierbei eingeleitete Therapie konnte auf dem TE-Protokollbogen dokumentiert werden.

Nebenwirkung von Heparin, wie intraoperative und postoperative Blutungen und Allergien, wurden ebenso registriert.

Folgende postoperative Komplikationen fanden als Merkmale Eingang in den TE-Bogen:

- Temperatur über 38,5°C, zwei Tage lang
- Uterus-Nahtdehizens
- Peritonitis
- Thrombophlebitis
- Antibiotische Behandlung
- Lochialstau
- Parametr. Infiltrat
- Abszeß
- Infarktpneumonie
- Relaparotomie
- Secundärh. Wundgebiet
- Subileus/Ileus
- Wundhämatom
- Temperatur aus anderen Ursachen
- Exitus.

IV. Bearbeitung der Blutproben im Gerinnungslabor

IV.1 Hämatokritbestimmung

Der Hämatokrit wurde mit antikoagulansversetztem Blut mit Micro-Hematokrit-Tubes (Clay Adams, Parsipanny, N.J., USA) bestimmt. Das Resultat wurde mit einem, die Verdünnung bei der Blutentnahme ausgleichenden Faktor (1,111) multipliziert. Man nahm stets Doppelbestimmungen vor. Plättchenarmes Plasma wurde durch Zentrifugieren bei 1200 g (20 min. 4°C) gewonnen. Das Plasma wurde nach Probeentnahmen für den Äthanoltest und die Fibrinogenbestimmung mit 50 USP-E Heparin (Liquemin, Hoffmann-La Roche, Grenzach) pro 5 ml Plasma versetzt. Falls die Plasmaproben nicht gleich verarbeitet werden konnten, sind sie bei -25°C eingefroren und bis zu höchstens 2 Wochen aufbewahrt worden.

IV.2 Äthanoltest (nach (13), modifiziert nach (15,16))

P r i n z i p : Äthanolzugabe beeinflusst das Löslichkeitsverhalten von LFMK. Dies führt zur Präzipitation der LFMK, wobei die Ausbildung von Fäden oder Gel-artigen Gerinnseln zu beobachten ist.

D u r c h f ü h r u n g : In einem 1 x 10 cm messenden RG-Gläschen wird zu 0,5 ml Plasma 0,15 ml Äthanol-TES-Pufferlösung pH 7,8 gegeben und sorgfältig gemischt. Nach genau 10 Minuten ist das Gemisch unter seitlicher Beleuchtung gegen einen dunklen Hintergrund zu beurteilen, wobei nach folgenden Kriterien entschieden wird:

Negativ (-)	= klare oder gering getrübbte Lösung
Fraglich positiv (+)	= einzelne, zarte, mit einem Glashäkchen ziehbare Fäden und/oder flockige Trübung
Doppelt positiv (++)	= zahlreiche, deutlich sichtbare Fäden
Dreifach positiv (+++)	= homogenes Gel oder dichte Knäuel von Einzelfäden.

Die Bewertung erfolgte stets durch den selben Untersucher mit Doppelbestimmungen. Die vorgenommene, fein abgestufte Einteilung sollte auf die zu untersuchende eventuelle Übereinstimmung mit dem LFMK-Gehalt hinweisen. Bei der Auswertung der Äthanoltestwerte wurde lediglich nach negativ (= $\emptyset$), fraglich positiv (+) und positiv (++) vorggegangen.

IV.3 Fibrinogenbestimmung (nach Blombäck u. Blombäck, (4))

0,5 ml Plasma werden mit 2,5 ml Phosphatpuffer (0,01 M, 0,15 M an NaCl, pH 6,35) und 0,15 ml Thrombinlösung (4,5 NIH-E Test-Thrombin, ORHT, Behringwerke, Marburg) versetzt und sofort kräftig durchgemischt. Nach zwei Stunden wird das Fibringerinnsel mit einem Glashäkchen entnommen, auf einem Nylongewebe

synärisiert, dreimal mit 0,15 M NaCl-Lösung gewaschen und in ein verschraubbares Glasröhrchen mit 10 ml 40%iger Harnstofflösung (0,2 M an NaOH) überführt. Nach Zusatz von 1 ml 0,3 M NaCl-Lösung wird nach vollständiger Lyse des Gerinnsels die optische Dichte in einer 1 cm Quarzküvette bei 280 und 325 nm gegen eine Blindlösung gemessen (Spektralphotometer Hitachi 181). Die Berechnung erfolgte nach der Formel: $\text{mg Fibrinogen/ml} = \Delta E_{280-325 \text{ nm}} \times 6,927 \times 2$.

Der Faktor 6,927 errechnet sich aus dem Extinktionskoeffizienten für Fibrinogen in Alkalivon 15,87 ($\Delta E_{1 \text{ cm}}^1 \%$) nach Hörmann und Gollwitzer (30).

Die Fibrinogenwerte wurden noch um die Antikoagulantienverdünnung korrigiert, wobei entsprechend den Überlegungen von Sehlighsohn und Mitarbeiter (42) nach folgender Formel der Hämatokrit mitberücksichtigt wurde:

$\text{mg\% Fibrinogen (korr.)} = \text{mg\% Fibrinogen} \times \frac{100 - \text{HK}}{(100 - \text{HK}) - 10}$, wobei HK für nichtkorrigierten Hämatokrit steht.

Die Fibrinogenbestimmungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Berechnung der Präzision in der Serie ergab für die Methode einen Variationskoeffizienten von 1,8 %.

IV.4 Anreicherung von Fibrinogen und seinen Derivaten durch Fällung mit β -Alanin

(nach Straughn u. Wagner (45), modifiziert nach Graeff u. v. Hugo (18, 24))

Zu 2,5 ml Plasma werden unter langsamen Rühren im Eiswasserbad innerhalb von 10 Min. 3 ml 40%ige β -Alaninlösung zugetropft (Endkonzentration 2,5 M). Nach weiteren 10 Min. Rühren wird der Niederschlag bei 2000 g (5 Min., 4°C) abzentrifugiert, der Überstand verworfen und das verbleibende Präzipitat unter Rühren bei Raumtemperatur in 1 ml TES-TrasyloI-Citrat-Puffer (pH 7,5) gelöst. Eine evtl. verbleibende Trübung wird durch Zentrifugieren bei Raumtemperatur mit einer Tischzentrifuge (Hettich EBA III) entfernt (TES-TrasyloI-Citrat-Puffer, pH 7,5 : 0,06 M TES, 0,081 M NaCl, 0,0129 M tri-Na-Citrat, 100 KIE TrasyloI per ml).

IV.5 Agarose-Gelfiltration

Die Gelfiltration erfolgte an 4%iger Agarose (Biogel A-15 M, 100 - 200 mesh, Bio-Rad Lab., München). Der Proteingehalt der Proben wurde photometrisch bestimmt, um durch Auftragen ähnlicher Konzentrationen vergleichbare Werte zu erhalten. Die Proben, die 5 - 8 mg Protein enthielten, wurden auf 1,5 x 80 cm Säulen aufgetragen und mit Tris-Cl-Citrat-Puffer, pH 7,6, eluiert. Die Durchflußrate im freien Fall betrug 13 ml/h. Das Eluat wurde automatisch in Einzelfraktionen zu je 3 ml aufgefangen. Nach Beendigung des Laufes wurde die optische Dichte der Fraktionen mit einem Spektralphotometer Hitachi 181 bei 280 und 325 nm gemessen

und die Differenz $\Delta E_{280-325 \text{ nm}}$ für jede Fraktion auf Millimeterpapier aufgetragen (Tris-Cl-Citrat-Puffer, pH 7,6 : 0,05 M Tris, 0,116 M NaCl, 0,0129 M tri-Na-Citrat, 0,2 M ϵ -Aminokapronsäure (EACA), 0,025 % Na-Azid, mit HCl auf pH 7,6 eingestellt).

IV.6 Berechnung des relativen (Prozent des Gesamtfibrinogengehalts) und des absoluten Gehaltes an LFMK im Plasma

In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß LFMK in einer Schulter vor dem Fibrinogenpeak eluiert werden (18) (zwischen Ausschlußvolumen und aufsteigendem Schenkel des Fibrinogenpeaks).

Es handelt sich hierbei hauptsächlich um eine Komponente, die in der Polyacrylamidgel-Elektrophorese eine Beweglichkeit von $0,28 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{V} \times \text{sec}$ (bei pH 8,6) besitzt und aufgrund ihres Wanderungsverhaltens wahrscheinlich ein Dimer des Fibrinogens (Fibrinogen-Fibrinomonomerkomplex) darstellt. Daneben werden auch noch Banden mit höherem Teilchengewicht (Oligomere) beobachtet (17).

Dieser Teil des Elutionsvolumens, wurde planimetriert und mit der Fläche des Fibrinogenpeaks verglichen. Das Planimetrieren erfolgte durch Ausschneiden der entsprechenden Kurvenabschnitte und Auswiegen der Papierabschnitte auf einer Analysenwaage. Der Prozentgehalt an LFMK errechnet sich nach folgender Formel:

Prozent LFMK = $\frac{A}{A+B} \times 100$, wobei A und B in mg in die Formel eingesetzt werden. Der absolute Gehalt an LFMK in mg/100 ml Plasma errechnet sich wie folgt: $\text{LFMK (mg/100 ml)} = \frac{\text{LFMK\%} \times \text{Fibrinogen mg/100 ml}}{100}$.

C. ERGEBNISSE

I. Klinische Ergebnisse

I.1 Beschreibung der Untersuchungen, nach dem TE-Protokollbogen

a) Beobachtungen

Der TE-Protokollbogen enthielt 47 qualitative Merkmale (klinische Parameter im Rahmen der Thromboembolie) die untersucht werden sollten. Von diesen 47 Merkmalen wurden 29 weder in der Kontrollgruppe, noch in der Heparin-Gruppe beobachtet. Das heißt, über die Verteilung dieser 29 Merkmale auf Heparin- und Kontrollgruppe konnte somit keinerlei statistische Aussage gemacht werden.

Weder in der Heparin- noch in der Kontrollgruppe konnte eine oberflächliche oder tiefe Beinvenenthrombose beobachtet werden (siehe Tabelle).

<u>THROMBOSE UND EMBOLIE</u>	KONTROLLGRUPPE	HEPARINGRUPPE
- THROMBOPHLEBITIS		
RÖTUNG	0	0
SCHMERZ	0	0
- TIEFE BEINVENENTHROMBOSE		
SPANNUNG	0	0
KNÖCHELÖDEM	0	0
BEINSCHMERZ	2	1
PALPATIONSSCHMERZ	2	0
WADENÖDEM	0	0
THERAPIE EINGELEITET	0	0
PHLEBOGRAPHIE	0	0
- LUNGENEMBOLIE		
KLINISCH DIAGNOSTIZ.	0	0
THERAPIE EINGELEITET	0	0
AUTOPSIE	0	0

Unter der Vielzahl von klinischen Beobachtungen im Rahmen des postoperativen Verlaufs (siehe Tabelle) konnte keinerlei statistisch signifikanter Unterschied zwischen Heparin- und Kontrollgruppe festgestellt werden.

b) Postoperativ aufgetretene Komplikationen

	Kontrolle	Heparin
- TEMPERATUR (2 Tage > 38,5)	9	6
- LOCHIALSEKRETVERHALTUNG	6	3
- WUNDHEILUNGSTÖRUNG	6	6
- WUNDHÄMATOM	4	9
- INTRAOP. BLUTUNG	3	1
- POSTOP. BLUTUNG	1	0
- HEPARINPROPHYLAXE VORZEITIG BEENDET	0	2
- POSTOP. TRANSFUSIONEN	2	1
- ANTIBIOTIKA - THERAPIE	5	5

Wie schon eingangs erwähnt, beziehen sich die Haupteinwände in der Literatur gegen eine Thromboembolieprophylaxe mit Heparin meist auf die Nebenwirkung dieses Medikaments. Das Auftreten von temporären Haarausfall, die Möglichkeit allergischer Reaktionen, die Gefahr intra- und postoperativ auftretender Blutungen und vor allem die Entstehung von Wundhämatomen, die zum Teil Nachoperationen erforderlich machten, wurden von zahlreichen Autoren beschrieben (51, 49, 43).

Die TE-Studie brachte in diesem Rahmen folgende Ergebnisse:

1. Das Merkmal "Allergie" konnte in der HeparinGruppe zweimal und in der Kontrollgruppe dreimal beobachtet werden.
2. Postoperative Blutung wurde nur einmal, und zwar in der Kontrollgruppe, der ja kein Heparin verabreicht wurde, beobachtet. Da hier die beobachteten Fälle in der HeparinGruppe gleich null waren, erübrigte sich eine Testung der Alternativhypothese (in der HeparinGruppe treten signifikant mehr postoperative Blutungen auf als in der Kontrollgruppe).

3. Bei der Beobachtung des Merkmals "Wundhämatom" stellte sich folgendes Verhältnis ein:

$$\frac{\text{HeparinGruppe}}{\text{Kontrollgruppe}} = \frac{9}{4}$$

Auf den ersten Blick scheinen die Häufigkeiten dieser Merkmalsbeobachtungen deutlich voneinander unterschieden. So ist das Risiko, in der HeparinGruppe ein Wundhämatom zu bekommen, 2,4 mal größer als in der Kontrollgruppe. Die Anwendung der 2J-Informationsstatistik erbrachte jedoch keine statistische Signifikanz. Nicht einmal der exakte Fischartest, speziell für geringe Häufigkeiten konstruiert, lieferte statistisch signifikante Werte. Dies liegt unter anderem an der geringen Anzahl der beobachteten Fälle. Unter der Bedingung, daß das beobachtete Verhältnis

$$\frac{9 \text{ Wundhämatome}}{29 \text{ Patientinnen der HeparinGruppe}} : \frac{4 \text{ Wundhämatome}}{31 \text{ Patientinnen der Kontrollgruppe}}$$

Gleichzeitig, wäre eine Gesamtzahl untersuchter Patientinnen von 129 erforderlich, um eine Signifikanz auf dem 5 %-Irrtumsniveau zu erzielen. Wenn, wie in unserer Fall, bei 60 untersuchten Frauen nur 5 Hämorrhagien mehr in der Heparin-Gruppe bluteten, kann ist dieses Ergebnis als medizinisch irrelevant zu betrachten.

4. Bei der Beobachtung des Verlaufs "intraoperative Blutung" stellte sich folgendes Verhältnis ein:
$$\frac{\text{Kontrollgruppe}}{\text{Heparin-Gruppe}} = \frac{3}{1} ;$$

obwohl auch hier durch die dreifache Anzahl der beobachteten Fälle in der Kontrollgruppe gegenüber der Heparin-Gruppe auf den ersten Blick ein bedeutender Unterschied vorhanden zu sein scheint, konnte weder mittels 2J-Informationsstatistik, noch mit Hilfe des exakten Fischertestes statistische Signifikanz erreicht werden. Was über den Einfluß der geringen Patientenzahl bezüglich des "Wundhämatoms" gesagt wurde, hat auch hier seine volle Gültigkeit.

II. Laboregebnisse

II.1 Verhalten der Absolutwerte von LFTK am OP, 2. postoperativen und 6. postoperativen Tag post sectionem

1. Anstieg von LFTK mg%-Werten in der Heparin-Gruppe von OP auf 2. postoperativen Tag:

Der Mittelwert der LFTK mg%-Werte am Operationstag beträgt 21,138 mg%,

der Mittelwert der LFTK mg%-Werte am 2. postop. Tag beträgt 22,150 mg%.

Die Nullhypothese konnte nicht zurückgewiesen werden, d.h., der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch nicht signifikant.

2. Anstieg von LFTK mg%-Werten in der Heparin-Gruppe vom 2. postoperativen auf 6. postoperativen Tag:

Der Mittelwert der LFTK mg%-Werte am 2. postop. Tag beträgt 22,150 mg%,

der Mittelwert der LFTK mg%-Werte am 6. postop. Tag beträgt 24,641 mg%.

Die Nullhypothese konnte zurückgewiesen werden, d.h., die Mittelwerte unterscheiden sich statistisch signifikant auf dem 5 %-Irrtumsniveau.

3. Anstieg von LFTK mg%-Werten in der Kontrollgruppe vom OP auf postoperativen Tag:

Der Mittelwert der LFTK mg%-Werte am OP-Tag beträgt 19,752 mg%,

der Mittelwert der LFTK mg%-Werte am 2. postop. Tag beträgt 21,732 mg%.

Die Nullhypothese konnte nicht zurückgewiesen werden, d.h., der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch nicht signifikant.

4. Anstieg von LFMK $\text{mg}\%$ -Werten in der Kontrollgruppe vom 2. auf 6. postoperativen Tag:

Der Mittelwert der LFMK $\text{mg}\%$ -Werte am 2. postop. Tag beträgt 21,732 $\text{mg}\%$, der Mittelwert der LFMK $\text{mg}\%$ -Werte am 6. postop. Tag beträgt 23,971 $\text{mg}\%$. Die Nullhypothese konnte nicht zurückgewiesen werden, d.h., der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch nicht signifikant.

5. Ein signifikanter Unterschied zwischen Heparin- und Kontrollgruppe bezüglich des Merkmals "LFMK $\text{mg}\%$ " konnte weder am OP-Tag, noch am 2. und 6. postop. Tag festgestellt werden (siehe Abb. 3).

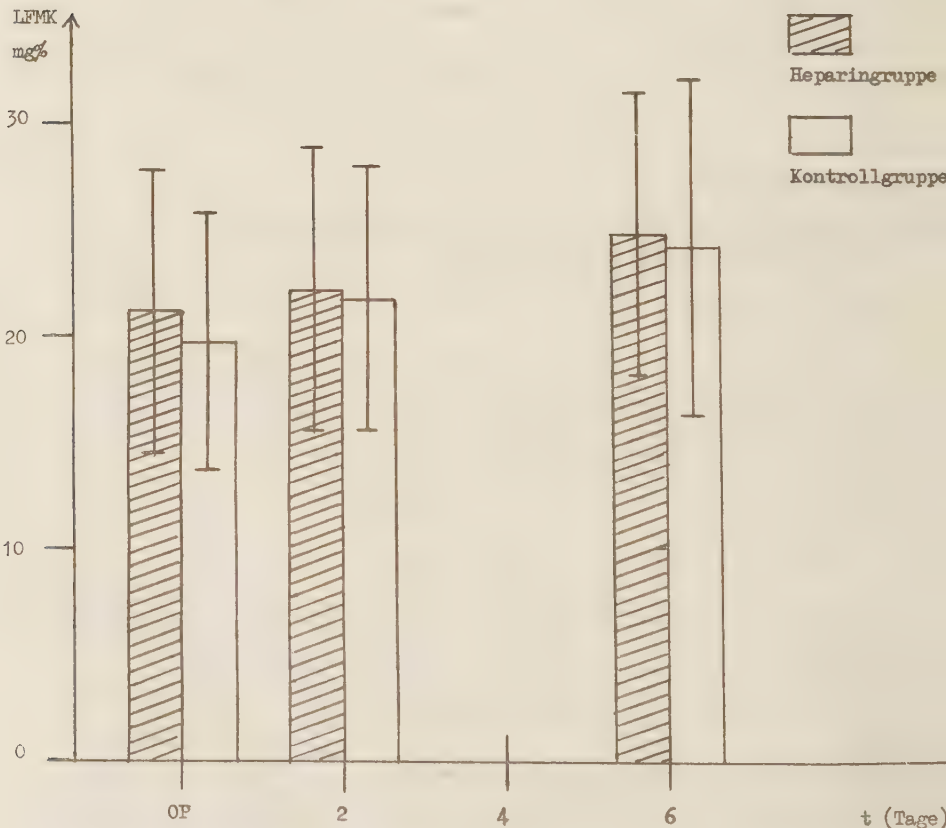


Abbildung 3

Gemittelte Absolutwerte von LFMK der Heparin- und Kontrollgruppe
am OP, 2. und 6. postoperativen Tag post sectionem

II.2 Verhalten von Äthanoltestwerten an OP, 2. und 6. postoperativen Tag post sectionem

Der Äthanoltest hat sich als einfach durchzuführender Test zur Erfassung hyperkoagulabler Zustände bereits seit Jahren bewährt. Schon in der Originalarbeit fanden Godel und Altilgaard (16) z.B. bei Karzinomkranken häufig einen positiven Test, was Ruch Tafel (46) bestätigt wurde. Seine diagnostische Brauchbarkeit konnte später bei der Untersuchung hyperkoagulabler Zustände im Schock (17), beim Herzinfarkt, bei Pneumonien (20), bei asphyktischen Neugeborenen (34, 35) sowie bei disseminierter, intravaskulärer Gerinnung bewiesen werden (2, 6, 22, 26, 36).

Im Rahmen der Durchführung der TE-Studie an unserem Hause war es daher sinnvoll, auch zu untersuchen, in wie weit der Äthanoltest annähernd quantitativ das Vorhandensein der Hyperkoagulabilitäts-Äquivalente LFTK post sectionem im Wochenbett anzuzeigen vermag, was durch einen Vergleich mit den Ergebnissen der Gelfiltration erreicht werden konnte.

Von den 180 untersuchten Blutproben der Patientinnen in der Kontroll- und Heparin-Gruppe waren 120 (= 67 %) positiv, 52 (= 29 %) fraglich positiv und 8 (= 4 %) negativ.

		positiv	fraglich positiv	negativ	Gesamt
Ergebnis des Äthanoltestes bei Blutproben der Heparin- und Kontrollgruppe, geordnet nach Ausfall des Testes und Zuteilungstyp. Gerundete Prozentwerte in ().	Heparin-Gruppe: OP	11 (38)	16 (55)	2 (7)	29 (100)
	2. Tag	25 (86)	3 (10)	1 (4)	29 (100)
	6. Tag	22 (76)	6 (21)	1 (3)	29 (100)
	Gesamt:	58	25	4	87
	Kontroll-Gruppe: OP	13 (42)	17 (55)	1 (3)	31 (100)
	2. Tag	26 (84)	3 (10)	2 (6)	31 (100)
	6. Tag	23 (74)	7 (23)	1 (3)	31 (100)
	Gesamt:	62	27	4	93
	Insgesamt:	120 (67)	52 (29)	8 (4)	180 (100)

Verteilung der Äthanolwerte über OP, 2. und 6. postoperativen Tag

1. Anstieg der Äthanoltestwerte in der Heparin-Gruppe vom OP auf 2. postoperativen Tag (Anmerkung: Bei den Berechnungen wurden für negativ = 0, für + = 1, für ++ = 2 und für +++ = 3 eingesetzt):

Der Mittelwert der Äthanoltestwerte am OP-Tag beträgt 1,31.

Der Mittelwert der Äthanoltestwerte am 2. postop. Tag beträgt 1,90.

Die Nullhypothese konnte zurückgewiesen werden, d.h., die Mittelwerte unterscheiden sich statistisch signifikant auf dem 5 % Irrtumsniveau.

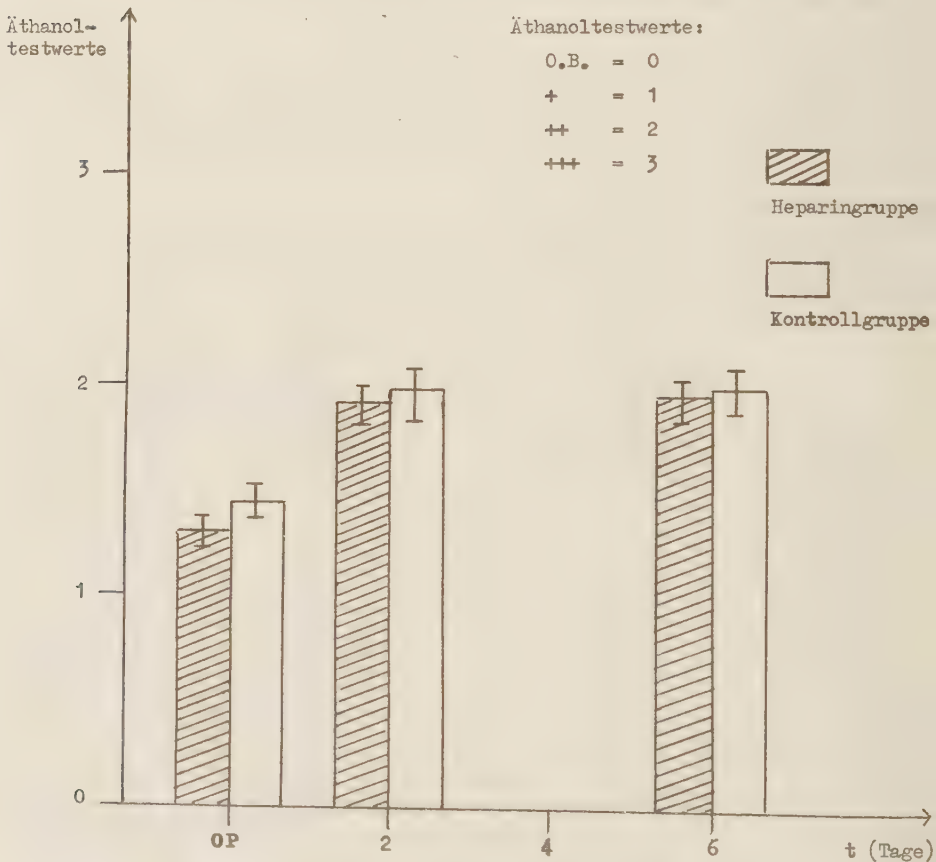


Abbildung 4

Gemittelte Äthanoltestwerte von Heparin- und Kontrollgruppe
am OP, 2. und 6. postoperativen Tag post sectionem

2. Anstieg der Äthanoltestwerte in der Heparin-Gruppe von 2. auf 6. postoperative Tag:

Der Mittelwert der Äthanoltestwerte am 2. postop. Tag beträgt 1,90.

Der Mittelwert der Äthanoltestwerte am 6. postop. Tag beträgt 1,93.

Die Nullhypothese konnte nicht zurückgewiesen werden, d.h., der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch nicht signifikant.

3. Anstieg der Äthanoltestwerte in der Kontrollgruppe vom OP auf 2. postoperativen Tag:

Der Mittelwert der Äthanoltestwerte am OP-Tag beträgt 1,45.

Der Mittelwert der Äthanoltestwerte am 2. postop. Tag beträgt 1,97.

Die Nullhypothese konnte zurückgewiesen werden, d.h., die Mittelwerte unterscheiden sich statistisch signifikant auf dem 5 % Irrtumsniveau.

4. Anstieg der Äthanoltestwerte in der Kontrollgruppe vom 2. auf 6. postoperativen Tag:

Der Mittelwert der Äthanoltestwerte am 2. postop. Tag beträgt 1,97.

Der Mittelwert der Äthanoltestwerte am 6. postop. Tag beträgt 1,97, d.h., zwischen 2. und 6. postop. Tag besteht kein Unterschied in den Mittelwerten des Äthanoltests der Kontrollgruppe. Die Differenz der Mittelwerte ist null.

5. Ein signifikanter Unterschied zwischen Heparin- und Kontrollgruppe bezüglich des Merkmals "Äthanoltestwert" konnte weder am OP-Tag, noch am 2. und 6. postoperativen Tag festgestellt werden (siehe Abb. 4).

II.3 Zusammenhang von LFMKmgf-Werten und Äthanoltestwerten

Für den Zusammenhang von LFMKmgf-Werten und Äthanoltestwerten wurde ein Korrelationskoeffizient: $r = 0,6626$ berechnet.

Die Nullhypothese muß in diesem Fall zurückgewiesen werden, d.h., auf dem 5 %-Irrtumsniveau besteht ein statistisch hoch signifikanter positiver Zusammenhang von Äthanoltestwerten und LFMKmgf-Werten. Mit anderen Worten ausgedrückt: Hohe Werte im Äthanoltest treten überzufällig zusammen mit hohen LFMKmgf-Werten auf (siehe Abb. 5).

Diese eindeutig positive Korrelation zwischen dem Ausfall des Äthanoltestes und dem ermittelten LFMKmgf-Werten ($r = 0,6626$) unterstreicht die von Godal und Albigeard (1966) gefundene, von Breen und Tullis (1968) sowie von Steward (1971) bestätigte Spezifität dieser Methode auf lösliches Fibrin. Die hier vorliegende Arbeit kann die Brauchbarkeit dieses Schnelltestes für die Aufdeckung hyperkoagulabler Zustände auch post sectionem im Wochenbett

bestätigen. Die nachträglich vorgenommene feine Abstufung (von negativ bis dreifach positiv) lassen auch die hier vorliegenden Ergebnisse gerechtfertigt erscheinen. Der Test läuft sicher nicht nach den Gesetzen einer Alles- oder Nichts-Reaktion ab und offenbar entspricht das Auftreten von Einzelfäden (+) bereits einer gegenüber einem Negativwert erhöhten LFMK-Konzentration.

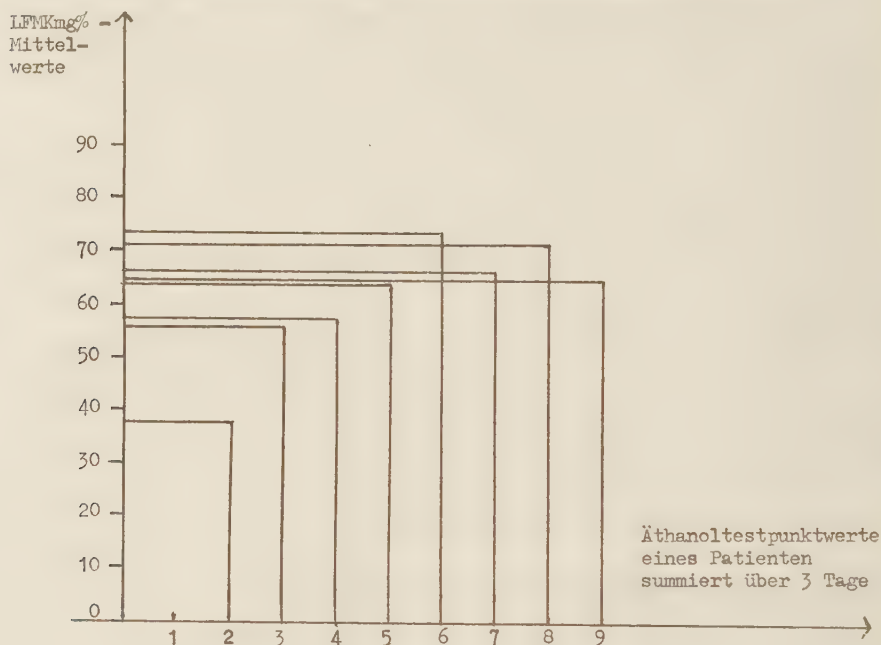


Abbildung 5

Korrelation zwischen dem Ergebnis des Äthanoltestes und dem mittels quantitativer Gelfiltration ermittelten Absolutgehalt an LFMK (= LFMKmg%).

Der gemittelte LFMKmg%-Wert des Patientenkollektivs mit demselben Äthanoltestpunktwert wurde zur Darstellung gebracht

Der hier vorliegende Vergleich der Äthanoltestwerte mit den LFMKmg%-Werten zeigt:

1. Ein fehlendes Ansprechen des Äthanoltestes bei niedriger LFMK-Konzentration
2. Ein eindeutiges Zusammentreffen eines positiven Äthanoltestes mit einem hohen Absolutwert an LFMK.

Scheinbar besteht eine größere Abhängigkeit lediglich erst für die fraglich positiven Ergebnisse, während bei negativem Äthanoltest zu wenig Komplexe

vorhanden sind. Bei den in dieser Studie untersuchten Blutproben war ein hoher absoluter LFK-Gehalt eher auch mit einer hohen Fibrinogenkonzentration verbunden, aus der er ja berechnet wird.

III. Analyse der Drop-Out-Gruppe

21 Sectiopatientinnen wurden keiner der drei möglichen Gruppen zugeteilt. Ein Vergleich der Drop-Out-Gruppe mit dem Kollektiv der Patientinnen der TE-Studie ergab keinen wesentlichen Unterschied in Bezug auf die für die Thromboembolieprophylaxe mit Heparin wichtigen Merkmale. Auch im Alter (wohl der wichtigste Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse), noch in Art und Schwere der präoperativen Krankheiten, konnte ein Unterschied von Drop-Out-Gruppe und den Sectiopatientinnen der TE-Studie festgestellt werden. Man kann deshalb behaupten, daß durch die Drop-Out-Gruppe keine Selektion der Patientinnen der TE-Studie erfolgte, welche die Aussagekraft dieser eingeschränkt hätte.

Als Grund für die fehlende Aufnahme dieser 21 Patientinnen konnte in fünf Fällen der Zeitmangel bei Notsectiones ermittelt werden. Die Nichtaufnahme der restlichen 16 Patientinnen in die TE-Studie ist nicht exakt festzustellen. Zum Teil mag diese Nichtaufnahme in Folgendem begründet sein: Während der Durchführung der TE-Studie konnte bei einem Teil der Ärzteschaft unseres Hauses eine Meinungsbildung, deren Inhalt etwa mit der These "Prophylaktisch verabreichtes Heparin verursacht intraoperative Blutungen!" zu beschreiben ist, beobachtet werden. Da verstärkte intraoperative Blutungen mit einer höheren OP-Belastung für Mutter und Kind verbunden sind, mußten Beschwerden dieser Art durchaus ernst genommen werden. Bei einem klärenden Gespräch konnte allerdings festgestellt werden, daß schon vor Beginn der TE-Studie bei sectiones vermehrt intraoperative Blutungen auftraten. Ein deutlicher Zusammenhang von intraoperativen Blutungen und Heparinprophylaxe war daher nicht herzustellen.

D. DISKUSSION

Die hier vorgelegten Ergebnisse der TE-Studie an unserem Haus mit niedrig dosiertem Heparin, sind in Zusammenhang zu bringen mit der bisherigen wissenschaftlichen Anwendung von Heparin als TE-Prophylaktikum, auf die ich zum besseren Verständnis noch kurz eingehen möchte.

kurz nachdem Greene im Jahre 1947 erstmals mit nativem Heparin Thrombosen während der Schwangerschaft erfolgreich behandelte, stellte De Takats als erster Überlegungen zum prophylaktischen Gebrauch niedrig dosierten Heparins an. Er zeigte, daß schon bei Gabe geringer Mengen Heparins der Blutgerinnungsprozeß in frühen Stadien gehemmt werden konnte (23), (47).

Bauer (1954) und ihm folgend Lenggenhager (1957) beschreiben ebenfalls einen erfolgreichen Einsatz in der Chirurgie bei der Prophylaxe postoperativer Thrombosen (32).

Im Jahre 1960 brachte Shainoff die Thrombusbildung mit der beschleunigten intra- und postoperativen Blutgerinnung in Zusammenhang (43). Er konnte nachweisen, daß die Verkürzung der Blutgerinnungszeit durch Gabe von niedrig dosiertem Heparin verhindert werden konnte.

Die frühen Untersuchungen mit niedrig dosiertem Heparin wurden nicht als randomisierte Studien durchgeführt, was eine genaue statistische Analyse der Wirkung von niedrig dosiertem Heparin als Prophylaktikum unmöglich machte. Zudem war auch das Erkennen venöser Thrombosen bis in die Mitte der 60iger Jahre durch das Fehlen exakter, diagnostischer Methoden mit Schwierigkeiten behaftet.

Die Früherkennung und Diagnostik venöser Thrombosen hat sich erst mit der Anwendung von ^{131}J bzw. ^{125}J -markiertem Fibrinogen wesentlich verbessert (12), (27). Bis heute kann mit Hilfe dieser diagnostischen Methode, wie zahlreiche Studien der letzten Jahre bestätigen, am genauesten tiefe und oberflächliche Beinvenenthrombose festgestellt werden (33).

1974 veröffentlichte Kakkar die Ergebnisse von sieben getrennt durchgeführten randomisierten klinischen Versuchen, welche die prophylaktische Wirkung von niedrig dosiertem Heparin mit Hilfe der empfindlichen ^{125}J -Fibrinogen-Technik untersuchten. Alle Versuche zeigten, daß niedrig dosiertes Heparin präoperativ und bis zum 7. postoperativen Tag in einer Dosierung von 3×5000 U pro Tag gegeben, signifikant die Zahl tiefer Beinvenenthrombosen vermindert.

Die Breite und die Aussagekraft dieser Versuche verdeutlicht die Tatsache, daß 1 200 Patienten (alle > 40 Jahre), welche sich einer größeren chirurgischen Operation unterzogen, in dieser Studie erfaßt wurden (33).

Im Jahre 1975 begann eine der weltweit angelegten multizentrischen klinischen Studien um die Wirkung von prophylaktisch verabreichten niedrig dosierten Heparin zu untersuchen. 4 171 Patienten von 35 chirurgischen Kliniken, welche in dieser prospektiven kontrollierten Studie zusammengeschlossen waren, wurden erfasst.

Sowohl in der Anzahl von tödlichen Lungembolien, als auch in der Anzahl tiefer Beinvenenthrombosen, war zwischen der Heparin- und der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied ermittelt worden. Die Untersuchung der Heparin-Nebenwirkungen ergab nur eine statistisch signifikant zu bezeichnende stärkere Wundhämatombildung in der Heparin-Gruppe (34).

Die Ergebnisse der Kakkar'schen Untersuchungen konnten auch von Ballard im Jahre 1973 an 110 Patientinnen, welche sich größeren gynäkologischen Operationen unterzogen, voll bestätigt werden (1).

Die Untersuchung der prophylaktischen Wirkung von niedrig dosiertem Heparin im Rahmen geburtshilflicher Operationen erscheint noch sinnvoller, wenn man sich die bisherigen beschränkten Möglichkeiten und Schwierigkeiten anderer TE-prophylaktischer Maßnahmen in der Geburtshilfe vor Augen führt.

a) Physikalische Maßnahmen: Schon Ende des 19. Jahrhunderts waren Virchows Ergebnisse der experimentellen Untersuchung von Embolie und Thrombose, fester Bestandteil der pathophysiologischen Lehre geworden (50). Daher begann man auch bald in Chirurgie und Geburtshilfe auf bessere postoperative Durchblutung der unteren Extremitäten zu achten, was man durch frühzeitige aktive und passive Muskelbewegung erreichte. Auch das Hochlagern der Beine führte, ebenso wie das Anlegen eines Kompressionsverbands, zu einer Steigerung des venösen Rückflusses.

b) Der Versuch einer TE-Prophylaxe mit Sympathikolytika ist bis heute aufgrund seiner zahlreichen Nebenwirkungen erfolglos geblieben.

c) Prophylaktische Versuche durch Eingriff in das Gerinnungssystem.

1. Kumarine: Die prophylaktische Anwendung von Kumarinen in der Geburtshilfe ist bedenklich. So passieren Kumarine einerseits infolge ihres niedrigen Molekulargewichtes (< 1000 daltons) die Plazentarschranke, andererseits gehen sie auch in die Muttermilch über (Funk et al. 1965 (14)). Die Gefahr der Schädigung des Säuglings wird im Schrifttum unterschiedlich beurteilt (Hüter 70 (31)).
2. Heparin: Aufgrund des höheren Molekulargewichtes (~ 20000 daltons) ist Heparin nicht Plazentagängig und verursacht keinerlei Gefahr für die Entwicklung des Foetus. Die therapeutische und prophylaktische Wirkung dieses Medikaments ist jederzeit, sofort durch Gabe von Protaminsulfat abzuschwächen,

im Gegensatz zu den Kumarinen, deren Wirkung nur längerfristig zu beeinflussen ist. Allein diese Eigenschaft von Heparin, führte zu seiner sicheren Anwendung während der Schwangerschaft (Bonnar (5)).

d) Dextran: Auch die antithrombotische Wirkung von Dextran kann inzwischen als gesichert gelten (Baumgärtner und Köller 1973, Tafel (46)). Doch vergleicht man die Wirkung von Dextran mit der des Heparins, so muß folgendes festgestellt werden:

1. Dextran, wie auch Heparin sind in der Lage die Frequenz tiefer Beinvenenthrombosen zu senken.
2. Die Thrombosefrequenz ist aber nach Heparingabe niedriger als nach Dextrangabe.
3. Die Beobachtungen 1 und 2 stehen im Gegensatz zu der Feststellung, daß nach Dextrangabe eher eine niedrigere Frequenz von tödlichen Lungenembolien ermittelt wurde, als nach Heparingabe.

Welche Folgerungen sind nun ausgehend von den hier vorgelegten Ergebnissen der TE-Studie unseres Hauses für die Gabe von niedrig dosiertem Heparin als TE-Prophylaktikum im Rahmen der Geburtshilfe zu ziehen? Allen Anschein nach, war die Dosis von nur 2×5000 E Calciparin bei der besonderen vorgegebenen Hyperkoagulabilität des Wochenbettes zu gering, als daß ein signifikanter Unterschied zwischen Heparin- und Kontrollgruppe, in Bezug auf das Ausmaß der Hyperkoagulabilität, gemessen an der Menge der Umsatzprodukte des Fibrinogens, hätte festgestellt werden können.

Es ist zu bedenken, ob nicht schon mit einer Dosiserhöhung auf 3×5000 E, wie sie in der multizentrischen Studie von Kakkar angewendet wurde, die quantitative Bestimmung von LFMK bei der Früherfassung von thromboembolischen Komplikationen im Wochenbett, sinnvoll angewendet werden kann. Denn, wie Harker und Slichter (25) zeigen konnten, ist doch gerade bei venösen Thrombosen der Fibrinogenumsatz stark erhöht.

Die niedrigen absoluten Häufigkeiten sämtlicher untersuchter, qualitativer klinischer Merkmale, lassen nur schwer statistisch signifikante Aussagen zu. Das heißt, die Nichtsignifikanz sämtlicher ermittelter Merkmale kann somit auch ein künstliches Resultat der geringen Beobachtung bzw. Gesamtstichprobe sein. Bei einer erheblichen größeren Gesamtstichprobe hätten eventuell signifikante Ergebnisse erzielt werden können.

Hieraus ergibt sich die Forderung nach einer breiter angelegten, sich über einen längeren Zeitraum erstreckenden, klinischen Studie zur Erprobung des TE-Prophylaktikums Heparin. Die Durchführung im Rahmen einer multizentrischen

Studie, d.h., die Einbeziehung mehrerer gynäkologischer Kliniken in einen prospektiven Versuch der hier vorliegenden Art, bewirkt in der selben Zeit eine Erhöhung der Fallzahl und somit auch der Beobachtungsmerkmale.

Die KL-Studie, deren biometrische Planung und statistische Auswertung in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biometrie erfolgte, zeigt deutlich die Notwendigkeit dieser Zusammenarbeit, besonders für weitere Wirkungsprüfungen von Medikamenten auf einer experimentellen Basis. Durch die ständige Kontrolle eines medizinischen Statistikers am Hause, konnte sowohl die Durchführbarkeit, als auch die statistische Aussagekraft wissenschaftlicher, experimenteller Untersuchungen verbessert werden. Diesem Studienkoordinator fällt einerseits die Aufgabe der biometrischen Planung, der Einführung sowohl der Ärzteschaft als auch des übrigen Pflegepersonals in die Ziele der durchzuführenden Untersuchungen am Hause zu, andererseits hat er auch für die Kooperation mit dem Biomathematik-Institut Sorge zu tragen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Eine Beeinflussung der Übergerinnbarkeit, gemessen an löslichen Fibrinmonomerkomplexen, war durch niedrig dosiertes Heparin in unserer Versuchsanordnung nicht möglich.
- 2) Thromboembolische Ereignisse traten während des Versuchszeitraums nicht auf.
- 3) Postoperative Komplikationen waren in Versuchs- und Kontrollgruppe gleich verteilt.
- 4) Vom 2. auf den 6. postoperativen Tag post sectionem konnte ein signifikanter Anstieg der LFMKmg%-Werte in der Heparin-Gruppe beobachtet werden.
- 5) Der Anstieg der Äthanoltestwerte vom OP auf 2. postoperativen Tag post sectionem war für Heparin- und Kontrollgruppe signifikant.
- 6) Zwischen Äthanoltestwerten und LFMKmg%-Werten konnte ein statistisch hoch signifikanter positiver Zusammenhang ermittelt werden.

SUMMARY

- 1) A change in the state of hypercoagulability, measured by SFMC (soluble fibrin monomer complexes), was not possible to reach through the low dosage of Heparin used in our experiment.
- 2) During the time of our experiment no signs of thromboembolism had arisen.
- 3) The postoperative complications were of the same number in both the trial group and the control group.
- 4) Between the second and sixth day after the caesarean operation a significant growth of the value of SFMCmg% in the Heparin group could be observed.
- 5) The rise in the value of the ethanol gelation test became significant between the day of the caesarean operation and the second day thereafter in the trial and control groups.
- 6) Between the values of the ethanol gelation test and the SFMCmg% arose a correlation of great significance.

F. LITERATUR

- (1) Ballard, R.H.J.
Obstet. Gynoeec. Commenw. 1973, 80, 469
- (2) Bleyl, U., Kuhn, W., Graeff, H.
Reticulo-endotheliale Clearance intravasaler Fibrinmonomere in der Milz
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 22 (1969) 87
- (3) Billewicz, W.Z.
The efficiency of matched samples:
an empiricial investigation. Biometrics 21. 623-643 (1965)
- (4) Blombäck, B., Blombäck, M.
Purification of human and bovine fibrinogen
Arkiv Kemi 10 (1965) 415
- (5) Bonnar, J., McNicol, G.P., Douglas, A.S.
Coagulation and fibrinolytic mechanisms during and after normal childbirth
Brit. med. J. 2 (1970) 200
- (6) Breen, F.A., Tullis, J.L.
ethanol gelation: A rapid screening test for intravascular coagulation
Ann. Int. Med. 69 (1968) 1197
- (7) Deeley, Th. J.
The random allocation of patients in clinical trials
Meth. Inform. Med. 5, 100-101 (1966)
- (8) Dietel, H., Keding, G.
Müttersterblichkeit - auch heute noch ein Problem?
(Ergebnisse der Hamburger Landesstatistik 1968-1972)
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 36 (1976) 1-9
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- (9) Dril, V. A.
Oral Contraceptives and Thromboembolic Disease
Journ. of the Americ. Medic. Associ. 1972
January 31, Vol. 219
- (10) Flane, C., Kakkar, V.V., Clarke, M.B.
The detection of venous thrombosis of the legs using 125 J -
labelled fibrinogen
Brit. J. sury. 55 (1968) 742
- (11) Fletcher, A.P., Alkjaersig, N., O'Brien, J.
Blood hypercoagulability and thrombosis
Abstract Vol. XIII. Int. Congr. of Hemat
Munich (1970) 244

- (12) Friend, John R. and Kakkar, V.V.
The Diagnosis of Deep Vein Thrombosis in the Puerperium
The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth
September 1970, Vol 77, pp. 820-823
- (13) Frigoletto, F.D., Tullis, J.L., Reid, D.W., Hinman, J.
Hypercoagulability in the dysmature syndrome
Am. J. Obstet. Gynecol. 111 (1971) 867
- (14) Funk, H., Kaiser, H., Scheidle, E., Voelker, K., Weickert, O.
Probleme in der Behandlung innerer Krankheiten bei Schwangeren
Münch. Med. Wschr. 36 16 94 (1965)
- (15) Godal, H. C., Abildgaard, U.
Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol. Scand
J. Haematol. 3 (1966) 342
- (16) Godal, H. C., Abildgaard, U., Kierulf, P.
The ethanol test - an indicator of fibrinemia
Coagulation 3 (1971) 343
- (17) Graeff, H., v. Hugo, R.
Fibrinogen derivatives in a case of abruptio placentae
Am. J. Obstet. Gynecol. 120 (1974) 335
- (18) Graeff, H., v. Hugo, R.
Identification of fibrinogen derivatives in plasma samples
Thrombos. Diathes. haemorrh. 27 (1972) 610
- (19) Graeff, H., v. Hugo, R., Hafter, R.
In vivo formation of soluble fibrin monomer complexes in human plasma
Thrombos. Res. 3 (1973) 465
- (20) Graeff, H., v. Hugo, R., Marx, R.
Nachweis von Fibrinogenderivaten mit einem höheren Molekulargewicht
als dem des Fibrinogens bei Patienten mit Herzinfarkt
In: Herzinfarkt und Blutgerinnung
XV. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, 2.-3. Juni 1972
S. 147 (F.K. Schattauer-Stuttgart 1972)
- (21) Graeff, H., Wiedemann, A., v. Hugo, R., Hafter, R.
Amount and distribution pattern of soluble fibrin monomer
complexes during the early puerperium
Am. J. Obstet. Gynecol., in press, (1975)
- (22) Graeff, H., Wrechnick, K., v. Hugo, R.
Identification of fibrin and/or FDP in plasma samples by
PAA-Gel-Immuno-Elektrophoresis and intra gel immunoprecipitation
Abstract Vol. II, Int. Congr. on thrombosis and haemostasis
Oslo 12.-16. July (1971) 150

- (23) Greene, H., Loewe, J.C.
Thromboemb. disease in pregnancy
Amer.J. Obstet, Gynec. 93 (1965) 143
Amer.J. Obstet, Gynec. 54 (1947) 958
- (24) Hafter, R., Schneebauer, T., Tafel, K., Ernst, E., Graeff, H.
Bestimmung von löslichen Fibrinomer-Komplexen zur Erfassung
der Hyperkoagulabilität in der Schwangerschaft und unter der Geburt
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 35 : 518 - 525 (1976)
- (25) Harker, L. A., Slichter, S. J.
Arterial and venous thromboembolism:
Kinetic characterization and evaluation of therapy
Thrombos. Diathes. haemorrh. 51 (1974) 188
- (26) Heene, D. L.
Diagnostik der Gerinnungsstörungen im Schock
In Zimmermann und Staib:
Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie
Int. Symp. Freiburg Okt./Nov. 1969, S. 413-428
(F. K. Schattauer - Stuttgart 1969)
- (27) Hirsh, J., Gallus, A. S. and Cade J. F.
Diagnosis of Thrombosis Evaluation of ¹²⁵J- fibrinogen
Scanning and Bloodtests
presented at the American Society of Haematology
Meeting, Chicago, December 1, 1973
Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 1974, 32, 11
- (28) v. Hugo, R., Graeff, H.
Fibrinogen derivatives with a higher molecular weight than that of the
parent molecule in cord vein plasma of newborns
II.: Further characterization from pooled plasma
Klin. Wschr. 51 (1973) 699
- (29) Hobbsy, J. T., Davies, J. W. L.
Detection of venous thrombosis with ¹³¹J- labelled fibrinogen
in the rabbit
Lancet 2 (1960) 134
- (30) Hörmann, H., Gollwitzer, R.
Analytische Untersuchungen über Rinderfibrinogen und -
fibrin. Z. Physiolog. Chem. 346 (1966) 21
- (31) Hüter, J.
Übergang von Medikamenten in die Muttermilch und Nebenwirkungen
beim gestillten Kind
Thieme, Stuttgart 1970 S. 54

- (32) Järvinen, P., Asp, K.
Clinical Diagnosis and Prognosis of Deep Venous Thrombosis
Annal. Chirurg. et Gynaecol. Fenn. 64, 1975, 96-99
- (33) Kakkar, V. V.
Low Dose Heparin in the Prevention of Venous Thromboembolism
Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.), Sept. 1974, 33, 87
- (34) Kakkar, V. V.
Prevention of Fatal Postoperative pulmonary Embolism
by low doses of Heparin.
An International Multicentre Trial. The Lancet, Saturday, 12. July 1975
- (35) Kuhn, W., Bröcker, G., Graeff, H., Bleyl, U., Frost, H.
Nachweis von Fibrinmonomeren im Nabelvenenblut
Klin. Wschr. 49 (1971) 106
- (36) Kuhn, W., Graeff, H.
Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe
(Thieme - Stuttgart 1970)
- (37) Ludwig, H.
Thromboembolische Erkrankungen in der Schwangerschaft
und unter der Geburt
Z. Geburtsh. Perinat. Bd. 176 (1972) 169
- (38) Martini, P., Oberhoffer, G., Welte, E.
Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung
Springer - Heidelberg - New York - 1968
- (39) Niewiarowski, S., Gurewich, V.
Laboratory identification of intravascular coagulation
J. Lab. Clin. Med. 77 (1971) 665
- (40) Roy, E., Harkness, R. A., Kerr, M. G.
The concentration of estrogens in maternal peripheral
blood during and after labour
J. Obstet. Gynaec. Bri. Cwlth. 70 (1963) 1034
- (41) Sachs, L.
Statistische Auswertungsmethoden
Springer - New York - 1969
- (42) Seligsohn, U., Rapaport, S. J., Kuefler, P. R.
Extra-adrenal effects of ACTH on fibrinogen synthesis
Am. J. Physiol. 224 (1973) 1172

- (43) Shainoff, J. G.
Results in the prophylaxis of postoperative thrombo-embolism
Surgery, Gynecology and Obstetrics, 123, 303 (1966)
- (44) Stamm, H.
Das typische Bild der geburtshilflichen gynäkologischen Thromboembolie
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 17, 113 (1964)
- (45) Straughn, W., Wagner, R. H.
A simple method for preparing fibrinogen
Thromb. Diath. haemorrh. 16 : 197 (1966)
- (46) Tafel, K. V.
Hyperkoagulabilität bei gynäkologischen Malignomen und ihre
Beeinflussung durch Dextran 60
Dissertation 1976
- (47) De Takats, G.
Antikoagulants in surgery
Journal of the American Medical Association, 142, 527 (1950)
- (48) Thome, R.
Dokumentation, Datenverarbeitung und Statistik in der Medizin
Schattauer-Stuttgart-New York, 1975
- (49) Vinazzer, H.
Die postop. TE-Bereitschaft
Schattauer-Stuttgart-New York, 1969
- (50) Virchow, R.
Thrombose und Embolie
(SK No 7-8) Leipzig 1910
- (51) Wessler, St., Thye Yin, E.
On the Antithrombotic Action of Heparin
Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 1974, 32, 71

LEBENS LAUF

Am 9. April 1950 wurde ich als Sohn des Behördenangestellten Engelbert Glashauser und seiner Ehefrau Maria, geb. Hartl, in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule an der Bergmannstraße in München wurde ich im Jahre 1960 in das Ludwigs-Gymnasium in München aufgenommen, wo ich 1969 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 studierte ich an der Philosophischen Fakultät der Universität München Geschichte und Germanistik. Vom April 1970 bis Oktober 1971 leistete ich im Nervenkrankenhaus Haar bei München meinen Ersatzdienst ab. Ab dem Wintersemester 1971/72 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität München, wo ich im Juli 1974 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im August 1975 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Am 8.11.1978 bestand ich das Staatsexamen, am 22.2. 1979 die mündliche Doktorprüfung in München.

gez. Robert Glashauser

Herzlichst danken möchte ich

Herrn Prof.Dr.Graeff für die Überlassung und Betreuung meiner Arbeit

Herrn Dr. Hafter und Herrn Dr. von Hugo für die Unterstützung bei der Ausarbeitung

